Aus der I. Medizinischen Klink der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr.med, Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Frhr. v. Kreß

DER VERLAUF EINIGER SERUMENZYME BEI THROMBOLYTISCHER THERAPIE DES AKUTEN MYOKARDINFARKTES

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmut Leonhardt
aus Reinbek

1970

Aus der I. Medizinischen Klink der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr.med, Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Frhr. v. Kreß

DER VERLAUF EINIGER SERUMENZYME BEI THROMBOLYTISCHER THERAPIE DES AKUTEN MYOKARDINFARKTES

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmut Leonhardt
aus Reinbek

Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x
Referent: Professor Dr. med. Peter K ö r t g e
Korreferent: Professor Dr. med. Günter N e u h a u s

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 23. März 1970

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINFÜHRUNG Seite 6

II. KRANKENGUT 10

III. METHODIK 11

a. Thrombolytische Therapie (Beobachtungsgruppe) 11

b. Antikoagulantienbehandlung (Kontrollgruppe) 12

c. CPK-Aktivitätsbestimmungen (Serum) 12

d. GOT-Aktivitätsbestimmungen (Serum) 14

e. In vitro-Aktivierungsuntersuchungen bei der GOT 15

f. In vitro-Messung der CPK-Alterungsgeschwindigkeit 15

g. Statistische Berechnungen 15

h. Methodik der Darstellungen 16

IV. ERGEBNISSE 18

a. Alter und Geschlechtsverteilung der Patienten 18

b. Enzymaktivitätsverläufe bei der GOT und CPK nach Myokardinfarkt 19

c. In vitro-Aktivierung bei der GOT 24

d. In vitro-Alterungsmessungen bei der CPK 24

V. DISKUSSION 27

1. Vergleich mit Voruntersuchungen und Ergebnissen anderer Autoren 27

2. Vergleich zwischen Beobachtungs- und Kontrollgruppe 29

a. Wiedereröffnung thrombotisch verschlossener Gefäße 29

b. Infarktgröße 33

c. Leberparenchymschaden, Re-Infarkt 33

d. Bedeutung einer "Interstitiellen Fibrinolyse" und der Mikrozirkulation 34

e. Bedeutung der Streptokinase 35

VI. ZUSAMMENFASSUNG 38

VII. LITERATURVERZEICHNIS 40

Verzeichnis der in Text und Abbildungen verwendeten Abkürzungen 5

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0066

Verzeichnis der in Text und Abbildungen verwendeten Abkürzungen.

ADP	= Adenosin-5-diphosphat
ATP	= Adenosin-5-triphosphat
CPK	= Kreatin-Phosphokinase (im Serum gemessen)
GOT	= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (im Serum gemessen)
LDH	= Lactat-Dehydrogenase
MDH	= Malat-Dehydrogenase
NAD^+	= oxydiertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid (DPN^+)
$NADH+H^+$	= reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid ($DPNH+H^+$)
PEP	= Phosphoenol-Pyruvat
PK	= Pyruvat-Kinase
B_{st}	= Patienten mit steilem Enzymaktivitätsanstieg nach thrombolytischer Therapie
B_{fl}	= Patienten mit flachem Enzymaktivitätsanstieg nach thrombolytischer Therapie
B_{ge}	= Gesamtbeobachtungsgruppe ($B_{st} + B_{fl} = B_{ge}$)
SK-Therapie	= Thrombolytische Therapie mit Streptokinase
EKG	= Elektrokardiogramm
E	= Extinktion
I.E.	= Internationale Einheiten (Mikromol Substratumsatz pro Minute, + 25 °C, Standardbedingungen)
M	= Mol
U	= unit
mU	= 0,001 U (spezifische Enzymaktivität bezogen auf 1 ml Serum)
ml	= Milliliter

Statistische Formeln und Abkürzungen s.S. 15-17

I. EINFÜHRUNG

1933 beobachteten TILLET und GARNER, daß ein Kulturextrakt beta-hämolysierender Streptokokken künstlich hergestellte Plasmagerinnsel auflöste. TILLET und Mitarbeiter erzeugten 1955 mit weitgehend gereinigten Streptokinase-Präparaten im menschlichen Blut eine vorübergehende fibrinolytische Aktivität. Vier Jahre später behandelten FLETSCHER und Mitarbeiter (1959) erstmals Patienten mit Myokardinfarkt mit einer thrombolytischen Therapie.
Heute ist die thrombolytische Therapie nach ausgedehnten tierexperimentellen Untersuchungen (RUEGSEGGER 1960) bei thrombotischen Verschlüssen aller Art ein Bestandteil der Therapie geworden (FLETSCHER et al. 1959, HESS 1967, JÜRGENS 1962, KÖRTGE 1967, POLIWODA et al. 1963, SAILER et al. 1968, SCHMUTZLER 1964, SCHMUTZLER et al. 1966, VAN DE LOO 1969).
Der Begriff Thrombolyse wird heute bei der intravasalen Auflösung verschiedener Blutgerinnsel angewendet, während der Begriff Fibrinolyse mehr für die in vitro-Auflösung des Fibrins gebraucht wird (GROSS 1962).
Ziel der thrombolytischen Therapie bei einem frischen Myokardinfarkt soll die Wiedereröffnung thrombotisch verschlossener Gefäße und eine daraus resultierende verbesserte Durchblutung sein (SAILER et al. 1968). Darüber hinaus soll die Infarktausdehnung kleiner bleiben sowie eine weitere Thrombosierung verhindert werden(KÖRTGE et al. 1967).

Als Erfolg dieser Therapie kann die Senkung der Gesamtletalität von 21 % unter Antikoagulantienbehandlung auf 14 % unter thrombolytischer Therapie angesehen werden (KÖRTGE et al. 1967). Die direkte koronarangiographische Darstellung einer Wiedereröffnung unter thrombolytischer Therapie ist bis jetzt beim Menschen allgemein nicht durchführbar (SCHMUTZLER 1964, SCHMUTZLER et al 1966).

Der Nachweis einer erfolgreichen Therapie kann daher neben der Letalitätsstatistik, die unter den schwierigen Voraussetzungen der Identität erst bei einer großen Anzahl beweiskräftig wird (NEUSS 1965) nur durch indirekte Kriterien wie Komplikationsrate, Verlauf des Elektrokardiogrammes und Verhalten der Serumenzyme erfolgen (KÖRTGE et al. 1967). Nachdem 1954 LA DUE und Mitarbeiter auf die Bedeutung der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und 1960 DREYFUS und Mitarbeiter auf die der Kreatin-Phosphokinase beim Myokardinfarkt hingewiesen haben, ist die Enzymologie neben der Anamnese, dem klinischen Bild sowie dem EKG ein fester Bestandteil der Diagnostik geworden (COLOMBO et al. 1962, FORSTER 1966).

Außer der Bestimmung charakteristischer Enzymmuster, die mehr oder minder verzerrt im Serum die Enzymrelationen im erkrankten Organ wiederspiegeln (HESS 1962) und der Beobachtung der Enzymaktivitätsverläufe (SCHMIDT und SCHMIDT 1966) gewinnen die organspezifischen Enzyme und ihre Isoenzyme an Bedeutung (FORSTER und FEISSLI 1964, KÜSTNER und EVERS 1966). Bei zeitgerechter Serumenzymbestimmung kann man heute bei der Myokardinfarktdiagnostik eine Treffsicherheit von 97 % für die GOT und 95 % für die CPK annehmen (SCHMIDT und SCHMIDT 1966).

In der Frühdiagnostik des Myokardinfarktes spielt die CPK die wichtigere Rolle, da sie schon zwei Stunden nach einer Muskelzellnekrose erhöht im Serum nachweisbar ist (FORSTER 1966).

Die Beobachtung der Enzymaktivitätsverläufe ergeben ein Bild über die Ausdehnung eines Myokardinfarktes. Die Schnelligkeit des Enzymanstiegs, die Höhe und die Dauer des Maximums nehmen parallel zur Infarktgröße zu (HESS 1962, RUEGSEGGER et al. 1959). Die Enzymaktivität ist bei konstanten hämodynamischen Verhältnissen der Infarktausdehnung annähernd proportional (SCHMIDT und SCHMIDT 1966) und wird zur Diagnose, zur Verlaufskontrolle und Prognose herangezogen (KROSCH 1967).

Diese bisherigen Erfahrungen gelten nach neueren Untersuchungen während einer thrombolytischen Therapie nicht (PRAETORIUS und KÖRTGE 1966). Die hierbei auftretenden Enzymaktivitäten scheinen aufgrund der Wirkungsweise der thrombolytischen Behandlung und der daraus resultierenden veränderten Hämodynamik besondere Interpretationen zu bedürfen.
Grundsätzlich lassen sich hinsichtlich der Wirkung der Thrombolyse und des Enzymverhaltens beim Vorliegen einer Thrombose zwei Modellvorstellungen entwickeln (KÖRTGE et al. 1967):
Eine Wiedereröffnung gelingt frühzeitig vor Ausbildung einer größeren Muskelzellnekrose. Hierbei wäre das Resultat im Idealfall ein Ausbleiben eines Enzymaktivitätsanstieges oder nur ein flacher kurzer Kurvenverlauf. Eine Wiedereröffnung gelingt erst im Stadium einer irreversiblen Zellschädigung; durch Auflösung zentraler und peripherer Thrombosen wird jedoch die Durchblutung des Infarktgebietes wieder hergestellt. Das Resultat zur zweiten Annahme wäre ein schneller und hoher Enzymaktivitätsanstieg nach Art eines "Spüleffektes" (CAIN und ASSMANN 1960), bei dem die Enzyme aufgrund der verbesserten Durchblutung schneller und in größerer Konzentration im Serum feststellbar sind.
Ist schließlich die Infarktursache anderer Art oder die thrombolytische Therapie erfolglos, so müßten die Enzymaktivitäten wie bei nicht thrombolytisch behandelten Patienten verlaufen.
Durch Zusammenfassung eines großen Kollektivs stellten KÖRTGE und Mitarbeiter 1967 unterschiedliche Kurvenverläufe zwischen einer Gruppe dar, die innerhalb drei Stunden und einer anderen Gruppe, die drei bis 12 Stunden nach Infarkteintritt thrombolytisch behandelt wurden.
Dabei wurden nur wenige Bestimmungen bei den einzelnen Patienten durchgeführt sowie zwei Kollektive der selben Behandlungsweise mit Streptokinase gegenübergestellt.
Eine weitere notwendige methodische Verbesserung, besonders seitens der CPK-Aktivitätsbestimmung, ergibt sich aus der Mitteilung von ROTTHAUWE und KOWALEWSKI 1967, daß die Alterung der CPK besonders zeit- und temperaturabhängig ist.

Es ist Aufgabe dieser Arbeit, durch häufigere und zeitgerechte Einzelbestimmungen und durch Randomisierung zweier unterschiedlicher Behandlungsmethoden die Enzymaktivitätsverläufe von Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt zu untersuchen.

Folgende Fragen stehen dabei im Mittelpunkt:

1.) Gibt es zwischen den zwei verschiedenen Behandlungsgruppen unterschiedliche Enzymaktivitätsverläufe bei der GOT und CPK?

2.) Kann der Enzymaktivitätsverlauf als indirektes Kriterium einer erfolgreichen Wiedereröffnung angesehen werden?

Darüber hinaus wurde bei der CPK die in vitro-Alterungsgeschwindigkeit der Enzymaktivität in beiden Behandlungsgruppen untersucht.

II. K R A N K E N G U T

Untersucht wurden vom 16.I.1967 bis zum 15.I.1968 auf der Internen Wachstation [x] (SCHRÖDER et al. 1966) 41 Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt. Dabei sollte zwischen den ersten Infarktsymptomen und dem Beginn der Therapie höchstens ein Zeitraum von 12 Stunden liegen.
Modifiziert nach ZOLLNER und RAINER (1960) sowie HESS (1962) wurde ein frischer Myokardinfarkt nach folgenden drei Kardinalsymptomen angenommen und für das Untersuchungskollektiv ausgewählt:
Klinisches Bild unter Einschluß der Anamnese und der humoralen Befunde im Sinne des akuten Syndroms.
Typischer EKG-Befund (POLIWODA et al. 1966).
Erhöhte Serum-Fermentaktivität mit dem charakteristischen Anstieg und Abfall der Werte in enger zeitlicher Beziehung zu dem vermutlichen Infarktereignis.
Außerdem wurden nur Patienten in die Untersuchungsreihe aufgenommen, die einen einmaligen schweren Angina pectoris Anfall gehabt hatten und diesen zeitlich bis auf ± 30 Minuten angeben konnten. War der Patient zu diesen Angaben nicht in der Lage (z.B. wegen Bewußtlosigkeit, Cerebralsklerose), wurde er nicht in die Untersuchungsreihe aufgenommen.

[x] Ich danke Herrn Professor Dr. med. M. Schwab, Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend, Berlin 19, Spandauer Damm 130, für die Erlaubnis, die Patienten auf der Internen Wachstation untersuchen zu dürfen.

III. METHODIK

Alle Patienten, die die vorher beschriebenen Richtlinien erfüllten, wurden streng randomisierend in eine Beobachtungsgruppe, die thrombolytisch mit Streptokinase behandelt wurde, und in eine Kontrollgruppe, die ohne eine derartige Behandlung blieb, aufgeteilt. Auf diese Weise sollten Unterschiede, die einzig durch die Therapie verursacht wurden, bei zwei homogenen Gruppen registriert werden.

a.) Thrombolytische Therapie (Beobachtungsgruppe)

Unmittelbar nach der ersten Blutentnahme zur Bestimmung des Antistreptokinasetiters (DEUTSCH und FISCHER 1960), der Plasmathrombinzeit sowie der GOT und CPK wurden dem Patienten 250 000 I.E. Streptokinase (Streptase [R]), gelöst in 50 ml 5 %iger Laevulose, innerhalb 15 - 20 Minuten mit einer Infusionspumpe [x] verabreicht (SCHMUTZLER et al. 1966). War innerhalb dieses Zeitraumes der Antistreptokinasetiter bestimmt, wurden 2/3 der ermittelten Dosis, mindestens jedoch 100 000 I.E. pro Stunde verabreicht. War der Antistreptokinasetiter noch nicht bestimmt, wurden 150 000 I.E. pro Stunde als Standarddosis verabreicht (SCHMUTZLER et al. 1966).

Die Streptokinaseapplikation wurde über 18 Stunden durchgeführt und bei Erfordernis nach der Plasmathrombinzeit korrigiert (SCHMUTZLER et al. 1966). Außerdem erhielten die Patienten beider Gruppen am ersten Behandlungstag 15 mg, am zweiten 9 mg Phenprocumon (Marcumar [R]). Unmittelbar an die SK-Therapie schloß sich eine 24-stündige Heparininfusion an. Während der ersten 12 Stunden der Heparintherapie wurden 10 000 I.E. Heparin (Liquemin [R]), danach 20 000 I.E. pro 12 Stunden gegeben. Der Quickwert sollte etwa drei Stunden nach der Heparininfusion 15 - 20 % betragen und wurde anschließend mit Phenprocumon in dieser Höhe aufrecht erhalten.

[x] Perfusor der Fa. Braun/Melsungen

b.) Antikoagulantienbehandlung (Kontrollgruppe)

In der Kontrollgruppe wurde während der ersten 18 Stunden anstelle der Streptokinase allein das Lösungsmittel (5 %ige Laevulose) infundiert. Danach wurden Beobachtungs- und Kontrollgruppe gleich behandelt.
Als Kontraindikation galten für beide Untersuchungsgruppen eine haemorrhagische Diathese, eine blutende Intestinalerkrankung, Lungenödem und der erste bis dritte Tag nach einer Operation.

c.) CPK-Aktivitätsbestimmung (Serum)

Die Blutentnahmen zur Enzymaktivitätsbestimmung wurden vor Beginn 1, 4, 8, 16 und 18 Stunden nach Einleitung der Therapie (SK- und AK-Gruppe) sowie 8 und 24 Stunden nach Beginn der Heparin-Behandlung vorgenommen. Zur Weiterverarbeitung wurde das Blut umgehend 10 - 15 Minuten bei 3.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und danach das Serum bei Zimmertemperatur abpipettiert. Aus dem Serum wurden die CPK und GOT bestimmt. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Venenpunktion und das Ende der Enzymbestimmungen innerhalb von 90 Minuten lagen.
Die z.Zt. geübten Bestimmungsmethoden bestehen aus einer Hilfsreaktion mit anschließender Indikatorreaktion, bei der die Oxydation bzw. Reduktion pyridinnukleotidhaltiger Coenzyme nach dem Prinzip des optischen Tests (WARBURG 1936) durch Messen der Extinktionsänderung im UV-Licht verfolgt wird.
Aufgrund der großen Alterungsgeschwindigkeit der CPK (ROTTHAUWE und KOWALEWSKI 1967) wurde diese Bestimmung als erste vorbereitet und nach der Methode von TANZER und GILVARG (1959) mit Hilfe der Biochemica-Test-Combination [x] durchgeführt (BERGMEYER 1962). Das Prinzip der CPK-Bestimmung (RICHTERICH 1965) besteht in der Koppelung einer Meß-Reaktion, in der die CPK die Gleichgewichtsreaktion

$$\text{Kreatin} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{Kreatinphosphat} + \text{ADP}$$

[x] Fa. Boehringer/Mannheim

katalysiert, mit einer Hilfs-Reaktion, in der die PK die Gleichgewichtsreaktion

$$ADP + PEP \rightleftarrows ATP + Pyruvat$$

katalysiert und einer Indikator-Reaktion, in der die LDH die Gleichgewichtsreaktion

$$Pyruvat + NADH+H^+ \rightleftarrows Lactat + NAD^+$$

katalysiert.

Als Meßgröße dient die Abnahme des $NADH+H^+$, gemessen im optischen Test bei 366 nm.

Der Bestimmungsansatz besteht aus einem Probe- und Leerwert, in die je nacheinander

1.) 1 ml frisches, hämolysefreies Serum

2.) 0,70 ml aus 2 M Glycinpuffer, pH = 9,0; 0,001 M NADH; 0,006 M ATP; 0,002 M PEP

3.) 0,05 ml aus je 2 mg LDH und PK pro ml; 0,5 M $MgCL_2$

pipettiert werden.

Anschließend erfolgte 10 Minuten Vorinkubation im Wasserbad bei + 25° C. Der Start der Reaktion beginnt nachdem in den Probewert 1,75 ml aus 0,1 M Glycinpuffer, pH = 9,0; 0,063 M Kreatin, und dem Leerwert entsprechend nur der Puffer zugesetzt wurde. Die Messung wurde im Eppendorf-Photometer mit einer Küvettenschichtdicke d = 1 cm durchgeführt. Dabei wird der Leerwert im Strahlengang auf Extinktion 0,300 eingestellt und die Extinktion der Probe gegen den Leerwert gemessen (E_1). Genau 10 Minuten nach der ersten Ablesung wird der Leerwert auf 0,300 nachgestellt und die Extinktion der Probe erneut gegen den Leerwert gemessen (E_2). Die Extinktionsdifferenz Δ E/10 Minuten ergibt sich aus $E_2 - E_1$.

Die Berechnung der CPK-Aktivität erfolgt in mU/ml. Eine Einheit (U) ist die Enzymmenge, die bei + 25° C 1µ M Substrat in einer Minute umsetzt. Der Extinktionskoeffizient (ε) von $NADH+H^+$ beträgt bei 366 nm 3,3 cm^2/M. Bei einem Ausgangsvolumen (AV) von 1,00 ml Serum und einem Endvolumen (EV) von 3,50 ml und einer Reaktionszeit von 10 Minuten wird die Enzymaktivität nach folgender Formel ausgerechnet (RICHTERICH 1965):

$$IU = \frac{\Delta E \cdot EV \cdot 10^6}{\varepsilon \cdot d \cdot AV} \; \mu M \; min^{-1} \; Liter^{-1} \; (25°)$$

d.) GOT-Aktivitätsbestimmung (Serum)

Die GOT wurde nach KARMEN (1955) mit Hilfe der Biochemica-Test-Combination [x] durchgeführt. Dabei wurde die Meßphase der GOT-Bestimmung in die 10 Minuten zwischen die Anfangs- und Endmessung der CPK gelegt. Hierdurch konnten beide Enzyme etwa zur gleichen Zeit bestimmt werden.
Das Prinzip der GOT-Bestimmungsmethode besteht in der Koppelung einer Meßreaktion, in der die GOT die Gleichgewichtsreaktion

L-Asparat + α - Ketoglutarat $\rightleftarrows$ Oxalacetat + L-Glutamat

katalysiert und einer Indikatorreaktion, in der die MDH die Gleichgewichtsreaktion

Oxalacetat + NADH+H^+ $\rightleftarrows$ Malat + NAD^+

katalysiert. Meßgröße ist die Abnahme des NADH+H^+, die im optischen Test bei 366 nm gemessen wird.

Der Bestimmungsansatz besteht aus

1.) 3,00 ml 0,1 M Phosphatpuffer, pH = 7,4;
0,04 M L-Asparat

2.) 0,05 ml 0,012 M NADH+H^+

3.) 0,05 ml je 0,25 mg MDH + LDH/ml und
0,50 ml frischen hämolysefreien Serum.

Die Vorinkubation erfolgt für 5 Minuten bei + 25° C im Wasserbad. Der Start erfolgt mit 0,10 ml 0,25 M α-Ketoglutarat. Die Extinktion wird für mindestens 5 Minuten jede Minute abgelesen und aus der Extinktionsdifferenz (Δ E/min) der Mittelwert gebildet. Die Berechnung erfolgt bei einem Ausgangsvolumen von 0,5 ml Serum und einem Endvolumen von 3,70 ml wie bei CPK-Berechnung.
Alle Bestimmungen wurden mit der Hand durchgeführt.

[x] Fa. Boehringer/Mannheim

e.) In vitro-Aktivierungsuntersuchungen bei der GOT

Zu Seren mit einer gut meßbaren GOT-Aktivität (etwa 100 mU/min) von Patienten der Kontrollgruppe wurde im Probeansatz unterschiedlich Streptokinaselösungen (100, 150, 200 I.E./ml physiologische Kochsalzlösung) im Leeransatz die entsprechende Menge physiologische Kochsalzlösung zugesetzt. Während 4 Stunden wurde dabei stündlich, weiter nach 6 und 8 Stunden die Aktivität beider Ansätze gemessen.
In einem weiteren Versuch wurde ein Fibrinthrombus (hergestellt aus Humanfibrinogen der Fa. Behring-Werke AG und Thrombin der Fa. Hoffmann La Roche) und Humanfibrinogen selbst solange einer in vitro-Fibrinolyse mit Streptokinase (Konzentration s.o.) ausgesetzt, bis makroskropisch der Fibrinthrombus nach 2 - 4 Stunden lysiert war. Die dabei entstehende Lösung (Spaltprodukte des Fibrins und Fibrinogens) wurde sodann als Probeansätze zu einem wie oben beschriebenen gut meßbaren GOT-Serumansatz zugesetzt und wiederum mit einem entsprechenden Leeransatz während 8 Stunden verglichen.

f.) In vitro-Messung der CPK-Alterungsgeschwindigkeit

Nach Entnahme der zur unverzüglichen Fermentbestimmung erforderlichen Serummenge wurde die Restmenge bei + 4^{o} C gelagert. Hieraus wurde nach unterschiedlichen Lagerungszeiten erneut die Aktivität der CPK bestimmt. Meist reichte die Serummenge nur für ein bis zwei weitere Messungen.

g.) Statistische Berechnungen

Verwendet wurden zum Vergleich der Mittelwerte (arithmetisches Mittel) unabhängiger Meßreihen nach dem t-Test die unten aufgeführten Formeln zur Berechnung des Mittelwertes ($\bar{x}$), der Standardabweichung (s), der Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$), der Standardabweichung der Differenz (s_{1+2}) und des Prüfquotienten (t) zur Bestimmung

der Signifikanzschranken der STUDENT-Verteilung (FRANKE 1967, GEIGY-Tabellen 1955 und 1966, RICHTERICH 1965). (Siehe Formeln 1 - 8).

Zur Berechnung der Regression und Korrelation wurden verwendet (RICHTERICH 1965, GEIGY-Tabelle 1966):
Der Korrelationskoeffizient (r), seine Standardabweichung (s_r), der Regressionskoeffizient (b_{yx}), die Gleichung der Regressionsgeraden ($Y=\bar{y}+b_{yx}(x-\bar{x})$) und der Prüfquotient (t) zur Bestimmung der Signifikanzschranken der STUDENT-Verteilung. (Siehe Formeln 9 - 17).

Zur Prüfung der Signifikanz der Differenz zweier Regressionskoeffizienten (b_1-b_2) der Regressionsgeraden (Y_1 und Y_2) (GEIGY-Tabelle 1955):
Die Standardabweichung (s_{Db}), die Gesamtstreuung (s^2_{y1y2}), der Prüfquotient (c) zur Bestimmung der Signifikanzschranken der Normalverteilung. (Siehe Formeln 18 - 22).

Zur Prüfung der Signifikanz der Differenz zweier Korrelationskoeffizienten (r_1-r_2) der Regressionsgeraden (Y_1 und Y_2) (GEIGY-Tabelle 1966):
Den Prüfquotienten (c) zur Bestimmung der Signifikanzschranken der Normalverteilung. (Siehe Formel 23).

In dieser Arbeit wurde eine Differenz als signifikant betrachtet, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % war (GEIGY-Tabelle 1955, RICHTERICH 1965)

h.) Methodik der Darstellungen

Da bei der mathematischen Berechnung der Enzymaktivitätsverläufe diese allgemein einer Exponentialgleichung entsprechen (PRAETORIUS und KÖRTGE 1966), wurde bei der graphischen Darstellung eine halblogarithmische Darstellungsweise gewählt.

1) $\bar{x} = \frac{S(x)}{N}$

2) $\pm s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{N}}$

3) $\pm s_{1+2} = \sqrt{s^2_{1+2}}$

4) $t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{1+2}} \sqrt{\frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2}}$

5) $s^2 = \frac{S(x^2) - N\bar{x}^2}{N-1}$

6) $\pm s = \sqrt{s^2}$

7) $s^2_{1+2} = \frac{S(x_1^2) - \bar{x}_1(Sx_1) + Sx^2_2 - \bar{x}_2(Sx_2)}{N_1 + N_2 - 2}$

8) $n = N_1 + N_2 - 2$

9) $r = \frac{Sxy}{\sqrt{Sx \cdot Sy}}$

10) $s_r = \sqrt{s^2_r}$

11) $byx = \frac{Sxy}{Sx}$

12) $t = \frac{r}{s_r}$

13) $Sxy = S_{(xy)} - \frac{S(x) \cdot S(y)}{N}$

14) $Sx = S_{(x2)} - \frac{S(x)^2}{N}$

15) $Sy = S_{(y2)} - \frac{S(y)^2}{N}$

16) $s^2_r = \frac{1 - r^2}{N-2}$

17) $n = N - 2$

18) $s_{Db} = \sqrt{s^2 b_1 + s^2 b_2}$

19) $s^2_{y_1 y_2} = \frac{S(y_1 - Y_1)^2 + S(y_2 - Y_2)^2}{N_1 + N_2 - 4}$

20) $c = \frac{b_1 - b_2}{s_{Db}}$

21) $s^2_b = \frac{s^2_{y_1 y_2}}{S(x^2) - \bar{x} S(x)}$

22) $S(y - Y)^2 = S(y^2) - \bar{y} S(y) - b\left[S(x^2) - \bar{x}\, S(x)\right]$

23) $c = \frac{z_1 - z_2}{\sqrt{\frac{1}{N_1 + 3} + \frac{1}{N_2 + 3}}}$

IV. ERGEBNISSE

a.) Alter und Geschlechtsverteilung der Patienten

Von 41 alternierend behandelten Patienten waren 31 für die Enzymuntersuchungen auswertbar, bei denen identische Voraussetzungen vorlagen (siehe Methodik); 10 Patienten erfüllten diese Bedingungen nicht.
Das durchschnittliche Lebensalter betrug in der Beobachtungsgruppe für Frauen 57,8 Jahre, für Männer 60,8 Jahre, in der Kontrollgruppe für Frauen 62,6 Jahre, für Männer 66,0 Jahre (Tab. 1).
Die Therapie begann im Durchschnitt in der Beobachtungsgruppe 4,4 Stunden, in der Kontrollgruppe 5,0 Stunden nach den ersten Infarktsymptomen (Tab. 1).

		Beobachtungsgruppe (mit Streptokinase)			Kontrollgruppe (mit Antikoagulantien)
		steil verlaufender Gruppenteil B_{st}	Gesamtgruppe B_{ge}	flach verlaufender Gruppenteil B_{fl}	
Anzahl	n	7	18	11	13
	%	39	100	61	100
Geschlechtsverteilung (n)	♂	6	14 (78%)	8	8 (62%)
	♀	1	4 (22%)	3	5 (38%)
Lebensalter (Jahre)	♂ + ♀	62,6	58,4	55,8	63,9
	♂		57,8		62,6
	♀		60,8		66,0
Mittelwert ($\bar{x}$) der Stunden zwischen Infarkteintritt und Therapiebeginn		4,4 ($s_{\bar{x}}=\pm 1,0$)	4,4 ($s_{\bar{x}}=\pm 0,5$)	4,4 ($s_{\bar{x}}=\pm 0,7$)	5,0 ($s_{\bar{x}}=\pm 0,7$)

Tab I Aufteilung der untersuchten Patienten nach Geschlecht, Lebensalter und Therapiebeginn unter Streptokinase und Antikoagulantienbehandlung

b. Enzymaktivitätsverläufe bei der GOT und CPK nach Myokardinfarkt

Bei der Betrachtung der Enzymaktivitätsverläufe der GOT (Abb. 1) während der thrombolytischen Therapie fallen unterschiedliche Verläufe auf:
Die eine Kurvengruppe (B_{st} in Tab. 1) steigt steiler an und erreicht ein früheres und höheres GOT-Aktivitätsmaximum als die andere Gruppe (B_{fl}), die flacher verläuft und erst später ein Maximum erreicht.
Die GOT-Aktivitätsverläufe der Kontrollgruppe (Abb. 2) scheinen mit den Verläufen des flachen Gruppenteils (B_{fl}) der Beobachtungsgruppe (Abb. 1) übereinzustimmen. Die statistische Prüfung dieser Ergebnisse bestätigt die Beobachtung (Tab. 2): Sowohl der Mittelwert des GOT-Aktivitätsmaximums als auch der Mittelwert der Zeit, bis zu diesem Maximum, unterscheidet sich zwischen Kontrollgruppe und gesamter Beobachtungsgruppe (B_{ge}) sowie zwischen Kontrollgruppe und dem steil verlaufendem Gruppenteil (B_{st}) der Beobachtungsgruppe signifikant (Tab. 2).
Die gleichen Parameter unterscheiden sich zwischen dem flach- (B_{fl}) und dem steil- (B_{st}) verlaufenden Gruppenteil der Beobachtungsgruppe sowie der Kontrollgruppe bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit, die größer als 5 % ist, nicht signifikant (Tab. 2).

		Beobachtungsgruppe			Kontrollgruppe
Mittelwerte ($\bar{x}$) der individuellen SGOT Aktivitätsmaxima (mU/ml)		steil verlaufender Gruppenteil B_{st}	Gesamtgruppe B_{ge}	flach verlaufender Gruppenteil B_{fl}	
		n = 7	n = 18	n = 11	n = 13
		252,4 ($s_{\bar{x}} = \pm 15,8$)	196,1 ($s_{\bar{x}} = \pm 30,7$)	160,2 ($s_{\bar{x}} = \pm 46,8$)	118,3 ($s_{\bar{x}} = \pm 11,5$)
Irrtumswahrscheinlichkeit p		0,30>p>0,20	0,60>p>0,50	0,40>p>0,30	
signifikant			0,20>p>0,10		
				0,05>p>0,025	
			p<0,001		
Mittelwert ($\bar{x}$) der Stunden, zu denen das individuelle SGOT Aktivitätsmaximum erreicht wurde	nach Therapiebeginn	7,8 ($s_{\bar{x}} = \pm 0,6$)	12,2 ($s_{\bar{x}} = \pm 1,3$)	15,0 ($s_{\bar{x}} = \pm 1,7$)	18,6 ($s_{\bar{x}} = \pm 2,3$)
	nach Infarkteintritt	12,2 ($s_{\bar{x}} = \pm 1,2$)	16,6 ($s_{\bar{x}} = \pm 1,5$)	18,4 ($s_{\bar{x}} = \pm 2,2$)	23,6 ($s_{\bar{x}} = \pm 2,1$)
Irrtumswahrscheinlichkeit p			0,025>p>0,02		
signifikant				0,01>p>0,005	
				0,005>p>0,001	

Tab. 2 Mittelwerte der Größe und Zeitpunkte der individuellen Maxima der SGOT unter Streptokinase und Antikoagulantienbehandlung

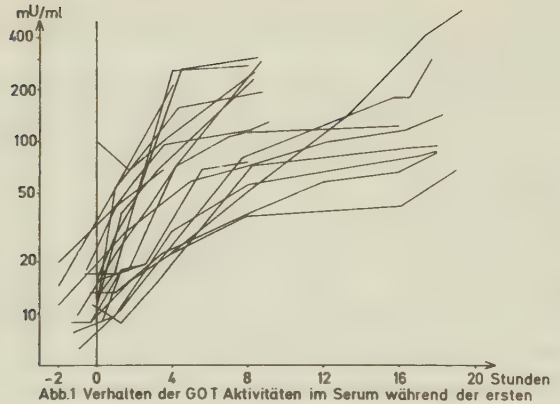


Abb.1 Verhalten der GOT Aktivitäten im Serum während der ersten Behandlungszeit bis zum individuellen Maximum unter Streptokinase.

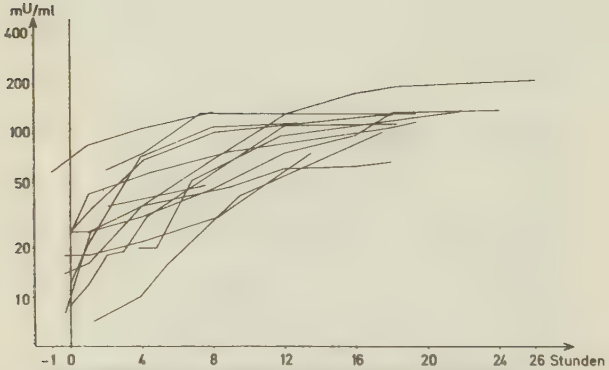


Abb.2 Verhalten der GOT Aktivitäten im Serum während der ersten Behandlungszeit bis zum individuellen Maximum unter Antikoagulantien.

Eine entsprechende graphische Darstellung und Berechnung der CPK-Aktivität zeigt dagegen keine statistisch gesicherten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 3 und 4, Tab. 3).
Das durchschnittliche CPK-Aktivitätsmaximum ist in beiden Gruppen nahezu gleich hoch, es wird jedoch in der Beobachtungsgruppe durchschnittlich 2,7 Stunden früher erreicht. Diese Ergebnisse sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit über 10 % nicht signifikant (Tab. 3).

		Beobachtungsgruppe	Kontrollgruppe
		n=15	n=9
Mittelwerte ($\bar{x}$) der individuellen CPK Aktivitäts-maxima (mU/ml)		24,5 ($s_{\bar{x}}$=± 2,5)	25,5 ($s_{\bar{x}}$=± 3,7)
Irrtumwahrscheinlichkeit p		t — t: 0,80>p>0,70	
Mittelwerte ($\bar{x}$) der Stunden, zu denen das individuelle CPK Aktivitätsmaximum erreicht wurde	nach Therapiebeginn	7,5 ($s_{\bar{x}}$=± 1,4)	9,2 ($s_{\bar{x}}$=± 1,5)
	nach Infarkteintritt	12,0 ($s_{\bar{x}}$=± 1,4)	14,7 ($s_{\bar{x}}$=± 1,0)
Irrtumwahrscheinlichkeit p		t — t: 0,20>p>0,10	

Tab. III Mittelwerte der Größe und Zeitpunkte der individuellen Maxima der CPK unter Streptokinase und Antikoagulantienbehandlung

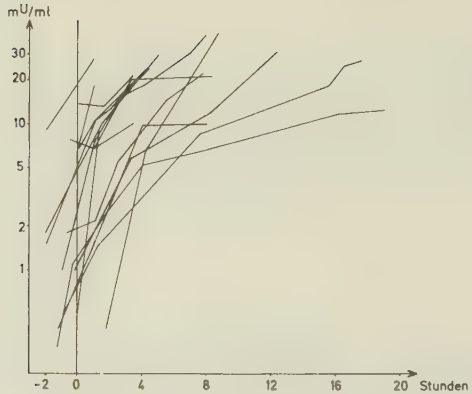


Abb.3 Verhalten der CPK Aktivitäten im Serum während der ersten Behandlungszeit bis zum individuellen Maximum unter Streptokinase

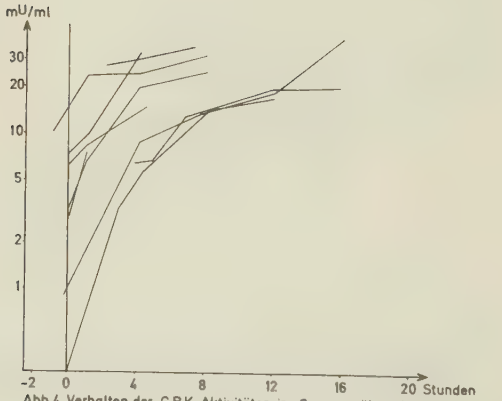
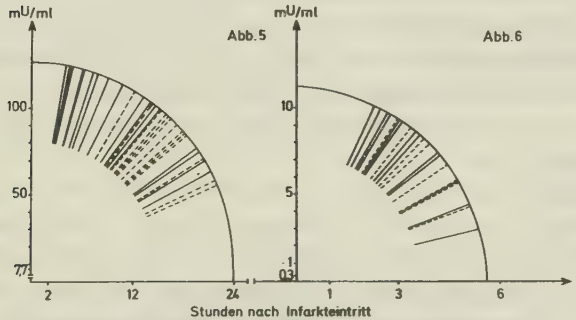


Abb.4 Verhalten der CPK Aktivitäten im Serum während der ersten Behandlungszeit bis zum individuellen Maximum unter Antikoagulantien

Zusammenfassend kann bei der GOT in der Beobachtungsgruppe sowohl ein signifikant höherer Enzymgipfel als auch ein signifikant früheres Erreichen dieses Gipfels im Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Das durchschnittliche GOT-Aktivitätsmaximum der Beobachtungsgruppe liegt um etwa 70 mU/ml höher und um etwa 7 Stunden früher als bei der Kontrollgruppe. Für die CPK konnten diese Unterschiede nicht gesichert werden.

In Abb. 5 und 6 wurde zur besseren Übersicht die Steigung der Enzymaktivitätskurven halbschematisch aufgezeichnet. Hierbei wurden die individuellen GOT- und CPK-Aktivitätsmaxima der untersuchten Patienten mit dem Mittel der Norm (GOT 7,7 mU/ml, CPK 0,3 mU/ml) (FEISSLI et al. 1966) verbunden. Sowohl bei der GOT als auch CPK zeigen sich nahezu entsprechende Ergebnisse wie bei den Einzelverläufen der Patienten (Abb. 1 und 2).
Ein Teil der Patienten in der Beobachtungsgruppe zeigt einen steileren Verlauf, während der andere Teil der Beobachtungsgruppe sich wie die Kontrollgruppe verhält.



Halbschematische Darstellung der Geschwindigkeit des Aktivitätsanstieges der GOT (Abb.5) und CPK (Abb.6) im Serum bei Behandlung mit Streptokinase und Antikoagulantien.

— mit SK ---- ohne SK

c.) In vitro-Aktivierung bei der GOT

Bei der Untersuchung zum Ausschluß einer Aktivierung der GOT durch Streptokinase oder Spaltprodukte des Fibrins bzw. Fibrinogens konnte zwischen dem Leeransatz mit physiologischer Kochsalzlösung und den Probeansätzen kein Aktivierungsunterschied festgestellt werden (siehe Methodik Nr. e). Ein solcher Einfluß ist demnach auszuschließen.

d.) In vitro-Alterungsmessung bei der CPK

Bei der Betrachtung der Einzelwerte (Abb. 7), die den Aktivitätsverlust der CPK (in Prozenten der Ausgangsaktivität) nach unterschiedlichen Lagerungszeiten darstellen, fallen die zu jedem Zeitpunkt von einander getrennten Punkte der Beobachtungs- und Kontrollgruppe auf. (Die Messungen in den ersten 2,5 Stunden wurden nicht dargestellt, da kein gleichmäßiger Aktivitätsabfall beobachtet werden konnte). Dabei wurden, wie die Abb. 7 zeigt, die Punkte in ein halblogarithmisches Koordinatensystem übertragen und das Modell einer linearen Korrelation zugrundegelegt.
Mathematisch besteht für beide Gruppen eine gesicherte Korrelation ($r_B = 0{,}005$ $p < 0{,}001$; $r_K = 0{,}001$) zwischem dem Aktivitätsabfall und der Lagerungszeit des Serums.
Die ermittelten Regressionsgeraden werden bei der Beobachtungsgruppe durch die Formel ($y_B = e^{4{,}45-0{,}037t}$) und bei der Kontrollgruppe als ($y_K = e^{4{,}52-0{,}103t}$) beschrieben.
In der Beobachtungsgruppe ist dabei im Gegensatz zur Kontrollgruppe die große Streuung der Einzelwerte um die Regressionsgerade auffällig.
Zur Klärung des unterschiedlichen Verlaufs beider Regressionsgeraden sowie der größeren Streuung in der Beobachtungsgruppe wurden in Abb. 8 die Einzelwerte zu vier Gruppen nach unterschiedlicher Therapiedauer zusammengefaßt (Alterungsmessungen an Seren, die von 0 - 6,5 Stunden nach thrombolytischer Therapie gewonnen wurden entspricht der 1. Gruppe; von 6,5 - 12 Stunden entspricht der 2. Gruppe; von 12 - 17,7 Stunden entspricht der 3. Gruppe; nach 17,7 Stunden entspricht der 4. Gruppe).

Die Einzelwerte der jeweiligen Gruppe wurden durch eine Gerade verbunden, deren Steilheit ein Maß für die Geschwindigkeit des CPK-Aktivitätsverlustes darstellt. Der unterschiedliche Verlauf dieser Geraden 1 - 4 zeigt, daß die Geschwindigkeit und damit der Aktivitätsverlust während der thrombolytischen Therapie wechselt. Am Beginn der Therapie (1. Gerade) setzt die Inaktivierung ohne große zeitliche Verzögerung ein, ihre Geschwindigkeit ist jedoch gegenüber der Kontrollgruppe verzögert. Mit dem Fortschreiten der Therapie (Gerade 2 und 3) nimmt die Inaktivierungsgeschwindigkeit zu. Nach Beendigung der Therapie (Gerade 4) scheint die Inaktivierung wie am Beginn der Therapie zu verlaufen. Eine Extrapolation der Geraden 2 und 3 (nach 100 %) kann den Schluß nahelegen, daß der Beginn des Aktivitätsverlustes um 6 - 8 Stunden gegenüber der Kontrollgruppe sowie zu den Geraden 1 und 4 verzögert ist. Diese Extrapolationen sind nur mit Einschränkung zulässig.

Bei einer versuchten ähnlichen Unterteilung konnte in der Kontrollgruppe kein von der Therapiedauer abhängiger Aktivitätsverlust festgestellt werden.

Bei der CPK scheint damit innerhalb der Beobachtungsgruppe der Aktivitätsverlust unter der thrombolytischen Therapie (ca. 6 - 8 Stunden) verzögert zu sein. Es können sowohl eine Veränderung der Stabilitätseigenschaft als auch der Alterungsgeschwindigkeit der CPK vorliegen. In der Gesamtheit resultiert daraus ein langsamerer in vitro-Aktivitätsabfall als in der Kontrollgruppe (Abb. 7).

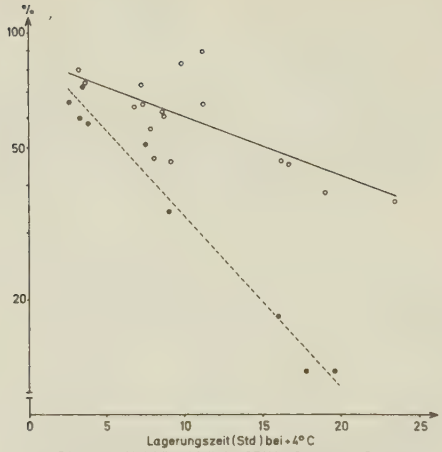


Abb.7 In-vitro-Aktivitätsabfall der CPK im Serum von Patienten die mit Streptokinase und Antikoagulantien behandelt wurden.
●------●Kontrollgruppe (mit Antikoagulantien)
○——○Beobachtungsgruppe (mit Streptokinase)

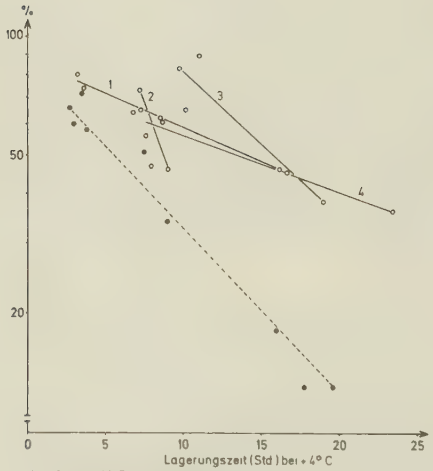


Abb 8 wie Abb 7 mit Aufteilung der Beobachtungsgruppe nach Behandlungszeitraumen (siehe Text)

V. DISKUSSION

1. Vergleich mit Voruntersuchungen und Ergebnissen anderer Autoren

Da bei einer ersten Untersuchung (KÖRTGE et al. 1967, PRAETORIUS und KÖRTGE 1966) aufgrund zu weniger Daten in einer Beobachtungsgruppe lediglich früh (innerhalb drei Stunden nach Infarkteintritt) und spät (3 - 12 Stunden nach Infarkteintritt) thrombolytisch behandelte Patienten verglichen werden konnten, wurde in dieser Arbeit der alternierende Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe in den Vordergrund gestellt. Außerdem wurden beim einzelnen Patienten zahlreichere Enzymbestimmungen durchgeführt.

Bei einem Vergleich nach entsprechender Aufteilung der Beobachtungsgruppe dieser Arbeit ließen sich die Ergebnisse der oben erwähnten Voruntersuchung hinsichtlich des zeitlich signifikanten Unterschiedes zwischen früh und spät behandelter Gruppe bei diesem Patientengut statistisch nicht sichern.

Der Zeitpunkt des durchschnittlichen Enzymaktivitätsmaximums der Frühgruppe (GOT 11,6 Stunden; CPK 7,2 Stunden) lag nur gering unter dem der Spätgruppe (GOT 12,5 Stunden; CPK 8,1 Stunden).
In der Aktivitätshöhe wurden in der erwähnten Voruntersuchung zwischen Früh- und Spätgruppe keine Unterschiede gefunden. Dies ließ sich auch in dieser Arbeit bestätigen: Die Aktivitätshöhe war in der Frühgruppe (GOT 225,0 mU/ml; CPK 26 mU/ml) im Mittel höher als in der Spätgruppe (GOT 177,7 mU/ml; CPK 21,7 mU/ml), jedoch nicht signifikant unterschiedlich (Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 40 % bzw. größer als 60 %).
Von dem später noch diskutierten steil verlaufendem Gruppenteil des GOT-Anstiegs (B_{st})(Abb. 1, Tab. 2) gehören nur zwei von 7 Patienten zur Frühgruppe. Damit kann die Vermutung, daß alle früh behandelten Patienten den steilen, alle spät behandelten Patienten den flachen Aktivitätsverlauf beschreiben, ausgeschlossen werden.

Bei einem Vergleich unserer Enzymaktivitätsmaxima der Kontrollgruppe, die als vergleichbar mit anderen Kollektiven angesehen werden kann, lag das durchschnittliche CPK-Maximum mit 14,7 Stunden etwa 10 Stunden vor der in der Literatur angegebenen unteren Grenze (24 - 36 Stunden) (COLOMBO et al. 1962, SCHMIDT und SCHMIDT 1966), während das GOT-Maximum mit 23,6 Stunden an der unteren Grenze (24 - 48 Stunden) lag. Die Ursache dieser unterschiedlichen Werte ist wahrscheinlich methodischer Art:
Je geringer die zeitlichen Abstände zwischen zwei Enzymaktivitätsmessungen im Serum während eines Myokardinfarktes und zwischen Serumgewinnung und Messung sind, um so genauer wird die Aktivitätsänderung verfolgt werden können. Ein Vergleich unserer Ergebnisse zu anderen Untersuchungen muß diese Gesichtspunkte berücksichtigen.
Die Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse zwischen unserer Beobachtungs- und Kontrollgruppe muß jedoch aufgrund der identischen Methodik anderer Art sein. Diese Ursachen werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

2. Vergleich zwischen Beobachtungs- und Kontrollgruppe

a.) Wiedereröffnung thrombotisch verschlossener Gefäße

Für das Verhalten der GOT-Aktivität wurde die Wiedereröffnung einer thrombotisch verschlossenen Koronararterie diskutiert (KÖRTGE et al. 1967). Direkt wurde dieser Vorgang bisher an Koronararterien nur tierexperimentell (RUEGSEGGER et al. 1959) nachgewiesen. Die prinzipielle Möglichkeit einer Wiedereröffnung wird durch den nachweisbaren Erfolg thrombolytisch behandelter peripherer Gefäßverschlüsse dargestellt (SCHMUTZLER 1964). Der Nachweis einer erfolgreichen Behandlung beim Myokardinfarkt ist derzeit nur durch indirekte Kriterien (EKG, Komplikationsrate, Letalität, Enzyme) möglich. Als ein Kriterium kann ein früheres und höheres GOT-Aktivitätsmaximum im Serum angesehen werden, das als Folge einer verbesserten Durchblutung nach Auflösung der arteriellen Thrombose oder der Mikrothrombosen in der Infarktperipherie erklärt werden kann (SAILER et al. 1968). Aufgrund von Tierexperimenten muß angenommen werden, daß der größere Enzymeinstrom nicht so schnell im Gesamtverteilungsraum ausgeglichen werden kann (CAIN und ASSMANN 1960, KÖRTGE et al.1967).

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei den thrombolytisch behandelten Patienten ein statistisch gesicherter Unterschied zu den nicht behandelten Patienten: Es kam zu einem früheren und höheren Aktivitätsmaximum bei der GOT (Tab. 2).
Für die CPK müßte ein ähnliches Ergebnis erwartet werden, da sie in der Lokalisation und dem transportierenden Medium durchaus mit der GOT übereinstimmt (SCHMIDT und SCHMIDT 1966).

In der Höhe des CPK-Aktivitätsmaximums konnte aber zwischen den beiden Behandlungsgruppen in dieser Arbeit und von anderen Autoren (PRAETORIUS und KÖRTGE 1966) kein Unterschied festgestellt werden.
Bei der Zeit, bis zum Erreichen des CPK-Aktivitätsmaximums, ergab sich zwischen der Beobachtungs- und Kontrollgruppe zwar eine Differenz von 2,7 Stunden, die jedoch nicht

signifikant war (Tab. 3). Ob das an der kleinen Patientenzahl liegt, kann nicht entschieden werden. Es stellt sich die Frage, warum bei der GOT das erwartete Ergebnis eintrat, während es bei der CPK ausblieb?
Betrachtet man den Zeitraum innerhalb dessen eine Vorverlegung des Enzymaktivitätsmaximums unter einer thrombolytischen Therapie deutlich erkennbar werden kann, so ergibt sich, daß für den GOT-Gipfel etwa der doppelte Zeitraum von rund 20 Stunden gegenüber 10 Stunden beim CPK-Gipfel zur Verfügung steht. Dieser Zeitraum ergibt sich aus der Differenz der durchschnittlichen Zeit bis zum Erreichen des Aktivitätsmaximums nach Infarkteintritt in der Kontrollgruppe (GOT 23,6 Stunden, Tab. 2; CPK 14,7 Stunden, Tab. 3) und der durchschnittlichen Zeit zwischen Infarkteintritt und Therapiebeginn (5,0 Stunden, Tab. 1). Grundsätzlich kann sich damit die eventuelle Wiedereröffnung mit einem daraus resultierenden "Spüleffekt" (CAIN und ASSMANN 1960) bei der GOT wesentlich deutlicher auswirken als bei der CPK. Das spätere Erreichen des GOT-Aktivitätsmaximums (nach 23,6 Stunden) in der Kontrollgruppe mit einem Unterschied von 7,0 Stunden gegenüber der Behandlungsgruppe (GOT-Aktivitätsmaximum nach 16,6 Stunden) läßt diese Möglichkeit deutlich werden (Tab. 2). Das CPK-Aktivitätsmaximum in der Kontrollgruppe ist dagegen schon nach 14,7 Stunden erreicht (Tab. 3). Ein so frühes Aktivitätsmaximum kann auch bei einem hypothetischen optimalen Therapieerfolg nur unwesentlich vorverlegt werden (in dieser Untersuchung auf 12,0 Stunden, Tab. 3), wenn man zudem von einem durchschnittlichen Therapiebeginn nach 4,4 Stunden ausgeht (Tab. 1).
Hieraus lassen sich die gefundenen Ergebnisse dahingehend interpretieren, daß die vermutete Wiedereröffnung thrombotisch verschlossener Grfäße bei dem Durchschnitt unserer Patienten erst zu einem Zeitpunkt stattfand, in dem die CPK-Aktivität bereits das Gebiet des Maximums erreicht hatte. In diesem Fall wären keine Auswirkungen auf die CPK, wohl aber auf die GOT zu erwarten, wie sie als Ergebnis gefunden wurden.

Bei der Betrachtung der GOT-Aktivitätsverläufe (Abb. 1) ist auffällig, daß die als besonders steil beschriebenen Kurvenverläufe (B_{st}) alle bis auf eine Ausnahme innerhalb eines engen Zeitraumes (8 - 9 Stunden nach Therapie) ihr Aktivitätsmaximum erreichen. Geht man nach der obigen Annahme davon aus, daß diese Patienten erfolgreich thrombolytisch behandelt wurden, so kann aufgrund der geringen Unterschiede zwischen den CPK-Aktivitätsmaxima (14,7 und 12,0 Stunden, Tab. 3) und aufgrund des deutlich unterschiedlich steilen GOT-Anstiegs zwischen der ersten und fünften Stunde nach Therapiebeginn (Abb. 1) diskutiert werden, daß die festgestellten Enzymaktivitätsunterschiede hauptsächlich in diesem Zeitraum auftraten. Ausschließlich aufgrund dieser auffälligen Enzymaktivitätsverläufe auf eine zeitliche Fixierung eines Therapieerfolges zu schließen und dementsprechend die Therapie zeitlich zu verkürzen, erscheint jedoch nicht genügend gesichert.

Bei einem weiteren Teil der Patienten (B_{fl}) war der steile Enzymanstieg nicht zu sehen, sie verhielten sich in ihrem Verlauf wie die Kontrollgruppe. Hier müßte entweder die Therapie erfolglos geblieben sein, da kein oder aber ein nicht lysierbarer Thrombus vorlag, beziehungsweise eine Wiedereröffnung erst so spät eingetreten sein, daß die Enzymaktivitätsbewegungen unbeeinflußt geblieben sind. Da Letzteres durch unsere indirekten Kriterien nicht feststellbar ist, soll die Frage der Erfolgsquote nach thrombolytischer Therapie des frischen Herzinfarktes in Analogie zu den Ergebnissen bei peripheren arteriellen Gefäßverschlüssen diskutiert werden, wobei die Häufigkeit der Thrombose als Ursache des Myokardinfarktes in die Überlegung eingehen muß.

Die Erfolgsquote der thrombolytischen Therapie peripherer arterieller Thrombosen wird mit 70 % angegeben (HESS 1967). Die Angabe über die Häufigkeit der autoptisch gefundenen Koronarthrombosen beim Myokardinfarkt schwanken in der Literatur zwischen 17 % und 100 % (SINAPIUS 1965).
Neuere Ergebnisse, die durch verbesserte und umfassende

Serienschnittechnik gewonnen wurden, geben die Häufigkeit der Primärthromben mit 60 - 80 % (SINAPIUS 1964 und 1967) und mehr an (HARLAND und HOLBURN 1966). Bei hypothetischer Übertragung dieser Zahlen ergibt sich, daß nur bei etwa 40 - 55 % aller Patienten mit einem Myokardinfarkt ein Erfolg in Form einer Wiedereröffnung, dagegen bei den übrigen Patienten trotz thrombolytischer Behandlung kein Erfolg erwartet werden könnte (PRAETORIUS et al. 1969).

In grober Annäherung zeigen unsere Ergebnisse die erwartete Zweiteilung der thrombolytisch behandelten Gruppe: Von 18 thrombolytisch behandelten Patienten zeigten 7 Patienten (39 %) bei der GOT den früheren und höheren Aktivitätsanstieg als hypothetisches Kriterium einer Wiedereröffnung, während bei 11 Patienten kein signifikanter Unterschied im Aktivitätsverlauf zur Kontrollgruppe auftrat (Abb. 1, 2 und 5, Tab. 2). Diese Überlegungen bleiben selbstverständlich so lange hypothetisch, wie eine direkte Überprüfung der Situation im Koronargefäßsystem während des akuten Stadiums klinisch und methodisch nicht vertretbar ist.

b.) Infarktgröße

Durch den Zusammenhang zwischen Nekrosegröße und Enzymaktivität beim Myokardinfarkt (BRÜDIGAM und SCHNEIDER 1960) soll bei einer GOT-Aktivität über 150 mU/ml die Letalität ansteigen (SCHMIDT und SCHMIDT 1962, FORSTER 1966) und die Langzeitprognose sich verschlechtern (BJÖRCK 1966).
Betrachtet man die Patienten der Kontrollgruppe unter diesem Gesichtspunkt, so verstarb je ein Patient mit einem Wert über 150 mU/ml und unter 150 mU/ml.
In der Beobachtungsgruppe unter Streptokinasetherapie verstarben 3 Patienten mit einer GOT-Aktivität über 150 mU/ml, sieben weitere Patienten überlebten jedoch einen GOT-Aktivitätsanstieg über 150 mU/ml.
Zwischen dem GOT-Aktivitätsmaximum und der Letalität besteht demnach bei thrombolytisch behandelten Patienten kein Zusammenhang. Die hier gefundenen hohen Enzymaktivitätsmaxima erklären sich eher durch den beschleunigten Abtransport der Enzyme aus dem infarzierten Bereich.
Bei der CPK ist ein ähnliches Verhalten zwischen Aktivitätsanstieg und Letalität oder eine Parallelität zum Anstieg der GOT oder Infarktgröße nicht gesichert (KROSCH 1966).

c.) Leberparenchymschaden, Re-Infarkt

Eine weitere Ursache des überhöhten GOT-Anstiegs (HESS 1962, SCHMIDT und SCHMIDT 1966) können der Re-Infarkt oder die sekundäre Herzinsuffizienz mit Leberparenchymschädigung sein. Eine genaue Aussage, welcher Anteil der GOT-Enzymaktivität aus der Herzmuskelnekrose und wieviel aus dem Leberparenchym kommt, läßt sich im Einzelfall nicht machen. Die CPK hat unter diesem Gesichtspunkt den Vorteil, daß sie von den Folgen der Herzinsuffizienz unbeeinflußt bleibt (SCHMIDT und SCHMIDT 1966).
Bei den hier untersuchten Patienten wurde anamnestisch und klinisch weder ein Leberschaden festgestellt noch ein Re-Infarkt während des Behandlungsablaufes mit dem EKG gesichert. Eine Interpretation der Ergebnisse aufgrund dieser Ursachen erscheint daher unwahrscheinlich.

d.) Bedeutung einer "Interstitiellen Fibrinolyse" und der Mikrozirkulation

Neben der Wiedereröffnung einer thrombotisch verschlossenen Koronararterie sowie der Mikrothromben in der Infarktperipherie wurden in der letzten Zeit andere Wirkungsmöglichkeiten einer thrombolytischen Therapie diskutiert. So könnte nach BENECKE (1967) der schnelle und hohe Aktivitätsanstieg der Enzyme im Serum eine Folge der Fibrinolyse interstitieller Fibrinablagerungen sein. Diese interstitiellen Fibrinablagerungen, die die in einem geschädigten Gebiet befindlichen Substanzen gleichsam "einmauern" würden, könnten sich unter einer thrombolytischen Therapie auflösen. Hierdurch würden die im Nekrosegebiet anfallenden Enzyme schneller abtransportiert werden und dadurch früher und höher im Serum erscheinen ohne daß hierfür unbedingt eine Wiedereröffnung der Gefäße unmittelbar Voraussetzung wäre.
Eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Enzymaktivitäts verläufe unter einer thrombolytischen Therapie ohne das Vorhandensein einer Thrombose der Koronararterien oder ihre Auflösung wird von LASCH (1967) diskutiert. Hiernach soll die Streptokinase nicht nur thrombolytisch auf eine Koronarthrombose wirken, sondern ebenfalls eine kardiogene Schocksituation nach Myokardinfarkt beheben. Dieser Vorgang wird von LASCH (1967) als eine Verbesserung der Mikrozirkulation durch Lyse von Mikrothrombosen der Endstrombahn gedeutet. Ob die so verbesserte Hämodynamik zu einem schnelleren Abtransport von lokal freigesetzten Enzymen führten und damit ein Teil der Ergebnisse erklärten, kann im Einzelfall nicht entschieden und vorerst nur als Diskussionsgrundlage erörtert werden.

Grundsätzlich widersprechen diese beiden letztgenannten Interpretationen nicht den vorherigen Erklärungen. Es ist durchaus ein Nebeneinander oder ein Ineinandergreifen aller diskutierten Wirkungsursachen möglich. Wieweit jedoch die eine oder andere Ursache überwiegt wird von der Häufigkeit und der Art der Thrombose beim Myokardinfarkt, seiner Ausdehnung sowie den Kreislaufverhältnissen abhängen.

e.) Bedeutung der Streptokinase

In den vorhergehenden Punkten wurden die verschiedenen Ursachen für das unterschiedliche Enzymverhalten zwischen einem Teil der Beobachtungsgruppe sowie der Kontrollgruppe aufgrund einer verbesserten Hämodynamik unter der thrombolytischen Therapie diskutiert. Prinzipiell kann außerdem ein direkter Effekt der Streptokinase selber sowie der Fibrin- beziehungsweise Fibrinogenspaltprodukte, die unter der thrombolytischen Therapie entstehen oder unbekannte Reaktionsvorgänge in Frage kommen.
Der Enzymaktivitätsverlauf im Serum während eines akuten Myokardinfarktes wird bei normaler Hämodynamik durch das Verhältnis des Enzymzustroms aus den stoffwechselgeschädigten Zellen und der Enzymverteilung sowie der Enzyminaktivierung bestimmt (HESS 1962). Dieses Verhältnis würde durch eine eventuelle Stabilisierung oder Aktivierung der Enzymaktivität in vivo oder auch in vitro beeinflußt werden. Durch Kumulation der langsamer alternden Enzymaktivität könnte ein früherer und höherer Aktivitätsgipfel resultieren.

Eine Diskussion der Ergebnisse mit der Frage nach einer eventuellen Stabilisierung oder Aktivierung der Serumenzyme unter der thrombolytischen Therapie erscheint daher notwendig.

Bei der GOT beträgt der in vitro Aktivitätsabfall 4,2 % pro 24 Stunden bei 20° C (AMELUNG et al. 1966). Ein Stabilisierungseffekt würde sich bei dieser geringen Inaktivierung und in den Zeiträumen, in denen wir die Aktivität verfolgen, nicht bemerkbar machen. Eine Aktivierung der GOT würde dagegen durchaus einen früheren und höheren Aktivitätsanstieg bewirken können.
Bei einer in vitro Untersuchung (Methodik Nr. e) mit dieser Fragestellung konnte eine Aktivierung ausgeschlossen werden (Ergebnisse Nr. 10).
Das unterschiedliche Enzymverhalten der GOT während einer thrombolytischen Therapie kann daher vorwiegend aus hämodynamischen Gesichtspunkten erklärt werden (Diskussion 2a-e).

Bei der CPK beträgt der Aktivitätsverlust in vitro zwischen 30 und 50 % innerhalb 6 Stunden (ROTTHAUWE und KOWALEWSKI 1967)

und 50 - 75 % innerhalb 24 Stunden (AMELUNG et al. 1966). Aufgrund dieser Werte, die bei der CPK einen viel größeren Aktivitätsverlust als bei der GOT zeigen, könnte eine Veränderung der CPK-Stabilität "falsche" Werte vortäuschen: Ein langsamer Aktivitätsverlust würde im Serum höhere Werte ergeben als ein normal schneller Aktivitätsverlust.
Bei der CPK muß daher nicht nur eine eventuelle Aktivierung sondern ebenfalls das Verhalten ihrer Stabilität untersucht werden.
Hierzu wurde der in vitro Aktivitätsabfall der CPK sowohl im Serum der Kontrollgruppe als auch der Beobachtungsgruppe gemessen (Methodik Nr. f).
Würde eine wie vorher diskutierte Stabilisierung oder auch Aktivierung in der mit Streptokinase behandelten Gruppe vorliegen, müßte insgesamt ein langsamerer Aktivitätsabfall im Vergleich zur Kontrollgruppe resultieren.
Das Ergebnis bei der in vitro Alterungsmessung der CPK-Aktivität (Ergebnisse Nr. d) war ein unterschiedlicher rascher Aktivitätsverlust zwischen der Kontroll- und Beobachtungsgruppe. In der Kontrollgruppe betrug der Aktivitätsverlust nach rund 7 Stunden 50 % (Abb. 6).
Dieses Ergebnis stimmt mit ähnlichen Untersuchungen von ROTTHAUWE und Mitarbeiter (1967) überein.
In der Beobachtungsgruppe war der Aktivitätsverlust langsamer als in der Kontrollgruppe (50 % nach 19 Stunden).
Die Ursache hierfür kann in einer Änderung sowohl der Stabilität als auch der Alterungsgeschwindigkeit während der thrombolytischen Therapie gesehen werden (Ergebnisse Nr. d).

Ob diese in vitro Ergebnisse auf die Verhältnisse vor der Blutentnahme (in vivo) übertragen werden können, d.h. ob die Stabilität und Aktivität durch die thrombolytische Therapie beeinflußt wird, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Gerade bei den CPK-Aktivitätsverläufen während des frischen Myokardinfarktes wurde in dieser Arbeit kein Unterschied hinsichtlich eines durchschnittlich höheren Aktivitätsgipfels im Gegensatz zur GOT festgestellt (Ergebnisse 2a).

Die in vitro festgestellten Unterschiede haben sich hiernach in vivo nicht deutlich ausgewirkt.
PRAETORIUS (1960) sowie KÖRTGE und Mitarbeiter (1967) fanden dagegen in früheren Untersuchungen neben der GOT einen rascheren CPK-Aktivitätsanstieg im Serum unter der Streptokinasetherapie. Diese Ergebnisse können hiernach sowohl durch die vermutete Änderung der Hämodynamik als auch durch die Retardierung des Aktivitätsverlustes der CPK gedeutet werden.

Zusammenfassend ergeben sich für die gezeigten Ergebnisse bei der GOT überwiegend hämodynamische Ursachen.

Bei der CPK konnten ähnliche Ergebnisse nicht erwartet werden. Der Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Aktivitätsmaximum ist aufgrund der raschen Reaktion der CPK beim Myokardinfarkt so eng, daß kein ähnlicher Effekt wie bei der GOT durch die verbesserte Hämodynamik gezeigt werden konnte.
Außerdem scheint sich die CPK unter Streptokinase in ihrer Aktivitätseigenschaft anders zu verhalten als ohne diese Therapie.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1.) In einer Beobachtungs- und Kontrollgruppe aus 31 Patienten mit frischem Myokardinfarkt, die sich ausschließlich durch die thrombolytische Therapie mit Streptokinase während der ersten 18 Stunden unterschieden, wurde das Verhalten der GOT- und CPK-Aktivität im Serum sowie die in vitro Alterungsgeschwindigkeit der CPK untersucht.

2.) Dabei ergaben sich bei der GOT-Aktivität sowohl in der durchschnittlichen maximalen Gipfelhöhe als auch in der Zeit, in der das Aktivitätsmaximum erreicht wurde, signifikante Unterschiede zwischen der Beobachtungs- und Kontrollgruppe.

3.) Als Ursache für die außergewöhnlich steil verlaufende GOT-Aktivität bei einem Teil der Beobachtungsgruppe wurde eine Wiedereröffnung einer thrombotisch verschlossenen Koronararterie sowie von Mikrothromben der Infarktperipherie und der daraus resultierenden verbesserten Durchblutung des Infarktgebietes diskutiert.

4.) Der Zeitpunkt dieser Wiedereröffnung liegt wahrscheinlich innerhalb der ersten 12 Stunden der thrombolytischen Behandlung.

5.) Ein Zusammenhang zwischen der Infarktgröße, die Höhe der Enzymaktivität im Serum und Letalität gilt unter einer thrombolytischen Therapie nicht.

6.) Das schnelle und hohe Ansteigen der GOT-Aktivität kann im Gegensatz zum Verhalten der CPK-Aktivität als indirektes Kriterium einer erfolgreichen Thrombolyse angesehen werden.

7.) Eine erfolgreiche Therapie im Sinne einer Wiedereröffnung ist aufgrund pathophysiologischer Voraussetzungen und therapeutischer Erfahrungen bei rund 40 - 55 % der

behandelten Patienten zu erwarten. Die Anzahl der Patienten, die in dieser Arbeit als erfolgreich behandelt angesehen werden (39 %), liegt in diesem Bereich.

8.) Ein Einfluß der Streptokinase selber sowie der Fibrin- beziehungsweise Fibrinogenspaltprodukte auf das Verhalten der GOT konnte durch in vitro Untersuchungen nicht festgestellt werden.

9.) Bei der CPK wurde bei Alterungsmessungen in vitro ein unterschiedlicher Aktivitätsverlust zwischen der Beobachtungs- und Kontrollgruppe festgestellt.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

AMELUNG, D.

Fermentdiagnostik interner Erkrankungen.

Thieme-Verlag, Stuttgart (1964)

AMELUNG, D. und HORN H.D.

Fermentaktivitätsbestimmungen im Serum beim Herzinfarkt.

Dtsch. med. Wschr. 81, 1701 - 1704 (1956)

AMELUNG, D., HOFMANN, L. und OTTO, L.

Untersuchungen zur Haltbarkeit der Ferment-Aktivität im Serum.

Dtsch. med. Wschr. 91, 851 - 853 (1966)

BENECKE, G.

Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse.

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1969)

BERGEMEYER, H.U.

Methoden der enzymatischen Analyse.

Verlag Chemie GMBH, Weinheim (1962)

BJÖRCK, G.

Verlauf der coronaren Herzkrankheit.

Vortrag auf der 5. Jahresversammlung der Schweiz. Ges. f. Angiologie 19.11.1966 Zürich

BRUDIGAM, B. und SCHNEIDER, K.W.

Klinische Untersuchungen zur Pathogenese der Fermentaktivitätserhöhungen der Glutamin-Oxalessigsäure-Transaminase und Aldolase im Serum.

Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 438 - 458 (1960)

CAIN, H. und ASSMANN, W.

Bedeutung und Problematik enzymatischer Gewebs- und Serumbefunde beim frischen Myokardinfarkt.

Klin. Wschr. 38, 433 - 439 (1960)

COLOMBO, I.P., RICHTERICH, R. und ROSSI, E.

Serum-Kreatin-Phosphokinase:
Bestimmung und diagnostische Bedeutung.

Klin. Wschr. 40, 37 - 44 (1962)

DEUTSCH, E. und FISCHER, M.

Die Wirkung intravenös applizierter Streptokinase auf Fibrinolyse und Blutgerinnung.

Thromb. Diath. haem. 4, 482 - 506 (1960)

DEWAR, H.A., HORLER, A.R. and CASSELS-SMITH, A.J.

Fibrinolytic Treatment of Coronary Thrombosis.

Brit. med. J.II, 671 - 675 (1961)

DOCUMENTA GEIGY

Wissenschaftliche Tabellen

6. Aufl. Basel 1960

DREYFUS, I.C., SCHAPIRA, G., RENAIS, J. et SCEBAT, L.

La creatinekinase serique dans le diagnostic de l'infarctus myocardique.

Rev. Franc. Etud. clin. biol. 5, 386 - 397 (1960)

FEISSLI, S., FORSTER, G., LAUDAHN, G., SCHMIDT, E. und SCHMIDT, F.W.

Normalwerte und Alterung von Hauptketten-Enzymen im Serum.

Klin. Wschr. 7, 390 - 396 (1966)

FLETSCHER, A.P., SHERRY, S., ALKJAERSIG, N., SMYRNIOTIS, F.E. and JICK, S.

The maintance of a sustained thrombolytic state in man.II.Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thrombembolic disorders.

J. Clin. Invest. 38, 1111 - 1119 (1959)

FORSTER, G. und FEISSLI, C.

Zur diagnostischen Bedeutung der alpha-HBDH-Aktivität im Serum.

Helv. Med. Acta, 31, 389 - 399 (1964)

FORSTER, G.

Zur Enzymdiagnostik von Herzinfarkt und Myopathien.

Schweiz. med. Wschr. 97, 329 - 340 (1966)

FRANKE, H.

Manuskript und Vortrag.

Thieme-Verlag, Stuttgart (1967)

GROSS, R.

Einige klinische Aspekte von Fibrinolyse und Thrombolyse.

Behringwerk-Mitteilungen 41, 68 - 83 (1962)

HARLAND, W.A. and HOLBURN, A.M.

Coronary Thrombosis and Myocardial Infarktion.

Lancet II, 1158 - 1159 (1966)

HESS, B.

Enzyme im Blutplasma.

Thieme-Verlag, Stuttgart (1962)

HESS, H.

Thrombolytische Therapie.

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1962)

HESS, H.

Thrombolytische Therapie. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, München 1966.

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1967)

JÜRGENS, J.

Erfahrungen in der therapeutischen Fibrinolyse mit dem Streptokinase-Präparat der Behringwerke AG, Marburg/Lahn.

Behringwerke-Mitteilungen 41, 114 - 118 (1962)

KARMEN, A., WROBLEWSKI, F. and La DUE, J.

Transaminase activity in human blood.

J. clin. Invest 34, 126 - 131 (1955)

KÖRTGE, P.

Die thrombolytische Therapie.

Dtsch. med. J. 8, 225 - 230 (1967)

KORTGE, P., PRAETORIUS, F., SCHNEIDER, B., HECKNER, F., van de LOO, J., PEZOLD, F.A., POLIWODA, H., SCHAUTZLER, R. und ZEKORN, D.

Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes.

Dtsch. med. Wschr. 35, 1546 - 1551 (1967)

KROSCH, H. und NILIUS, R.

Herzmuskelinfarzierung und Serumenzyme.

Zschr. inn. Med. 22, 225 - 231 (1967)

KÜSTNER, W. und EVERS, C.

LDH-Isoenzyme beim Herzinfarkt.

Med. Klin. 61, 623 - 626 (1966)

La DUE, J., WROBLEWSKI, F. and KARMEN, A.

Serum glutamic oxaloacetic-transaminase aktivity in human akute transmural myocardial infarction.

Science 120, 497 - 499 (1954)

LASCH, H.G.

Die Fibrinolysebehandlung des Schocks. Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse.

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1969)

NEUSS, O.

Statistik und Berechnungen in der Medizin.

Materia Medica Nordmark 15, 657 - 683 (1965)

POLIWODA, H., SCHRÖDER, R. und HECKNER, F.

Erste Erfahrungen mit der fibrinolytischen Therapie beim akuten Myokardinfarkt.

Dtsch. med. Wschr. 88, 218 - 224 (1963)

PRAETORIUS, F. and KÖRTGE, P.

Thrombolysis in Myocadial Infarction, Response of Serum Enzymes.

Angiology 17, 640 - 643 (1966)

PRAETORIUS, F., KÖRTGE, P. und LEONHARDT, H.

Verlauf der Enzymaktivitäten im Serum beim frischen Myokardinfarkt unter Behandlung mit Streptokinase.

In: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse. Hrsg.: V. Hiemeyer
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1969) S. 337 - 342

RICHTERICH, R.

Klinische Chemie.

Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt a.M. (1965)

ROTTHAUWE, H.W. und CERQUEIRO, M.

Die Haltbarkeit der Serum-Kreatin-Phosphokinase.

Klin. Wschr. 41, 876 - 878 (1963)

ROTTHAUWE, H.W. und KOWALEWSKI, S.

Aktivierung und Alterung der Serum-Kreatin-Phosphokinase.

Klin. Wschr. 45, 387 - 389 (1967)

ROTTHAUWE, H.W. und KOWALEWSKI, S.

Bestimmung der aktivierten Serum-Kreatin-Phosphokinase.

Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 5, 254 - 260 (1967)

RUEGSEGGER, P., NYDICK, J., HUTTER, R.C., FREIMANN, A.H., BANG, N.V., CLIFTON, E.E. and La DUE, J.S.

Fibrinolytic (Plasmin) Therapy of Experimental Coronary Thrombi with Alteration of the Evolution of Myocardial Infarction.

Circul. Res. 7 - 13 (1959)

RUEGSEGGER, P., NYDICK, J., ABARQUES, R., REICHEL, F., CLIFTON, E.E. and La DUE, J.S.

Effect of fibrinolytic (plasmin) therapy on the physiopathology of myocardial infarction.

Amer J. Cardiol 6, 519 - 524 (1960)

SAILER, S., WEHRSCHÜTZ, E. und TILZ, G.P.

Die thrombolytische Behandlung des frischen Herzinfarktes.

Wien. med. Wschr. 13, 283 - 285 (1968)

SCHMIDT, E. und SCHMIDT, F.W.

Enzym-Bestimmungen im Serum bei Leber-Erkrankungen. Funktionsmuster als Hilfsmittel der Diagnose.

Encymol. biol. clin. 3, 1 - 52 (1963)

SCHMIDT, E. und SCHMIDT, F.W.

Enzym-Fibel.

C.F. Boehringer u. Soehne GmbH, Mannheim (1966)

SCHMUTZLER, R.

Erfolgsbeurteilung der thrombolytischen Therapie.

Behringwerk-Mitteilungen 44, 133 - 151 (1964)

SCHMUTZLER, R., HECKNER, F., KÖRTGE, P., van de LOO, J., PEZOLD, F.A., POLIWODA, H., PRAETORIUS, F. und ZEKORN, D.

Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes.

Dtsch. med. Wschr. 19, 581 - 587 (1966)

SCHMUTZLER, R.

Klinik der thrombolytischen Behandlung.

Internist 10, 21 - 29 (1969)

SCHRÖDER, R., DISSMANN, W. und BUSCHMANN, H.J.
Interne Wachstation für Patienten mit Myocardinfarkt.
Acta Mediotechnica 3, 103 - 105 (1966)

SINAPIUS, D.
Über Wandveränderungen bei Koronarthrombose. Bemerkungen zur Häufigkeit, Entstehung und Bedeutung.
Klin. Wschr. 43, 875 - 880 (1965)

SINAPIUS, D.
Morphologische Probleme der Koronarthrombose.
Dtsch. med. Wschr. 90, 776 - 781 (1965)

SINAPIUS, D.
Colloquium über Koronarthrombose und Myokardinfarkt. Bochum (1964). Hrsg.: Fritze E.
ref. Dtsch. med. Wschr. 90, 933 (1963)

SINAPIUS, D.
Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1969)

TANZER, M.L. and GILVARG, C.
Creatine and creatine kinase measurement.
J. biol. Chem. 234, 3201 - 3204 (1959)

TILLETT, W.S. and GARNER, R.L.
The fibrinolytic activity of haemolytic streptococci.
J. exp. Med. 58, 485 - 492 (1933)

TILLETT, W.S., JOHNSON, A.J. and Mc. CARTY, W.R.
The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients.
J. Clin. Invest. 34, 169 - 185 (1955)

Van de LOO, J.
Möglichkeiten und Grenzen der kombinierten Fibrinolyse-Antikoagulantientherapie des Myokardinfarktes.
Med. Klin. 37, 1527 - 1529 (1963)

Van de LOO, J.
Die thrombolytische Therapie des frischen Myokard-infarktes.
Zschr. inn. Med. 20, 724 - 727 (1967)

Van de LOO, J.
Grundlagen der thrombolytischen Therapie.
Internist 10, 16 - 21 (1969)

WARBURG, O., CHRISTIAN, W. und GRIESE, A.
Biochem. Z. 282, 157 (1935)
zitiert bei RICHTERICH (1965)

ZOLLNER, S. und RAINER, O.
Zur Diagnose und Prognose des akuten Myocardinfarktes.
Wien. klin. Wschr. 72, 519 - 523 (1960)

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich
mir erlauben,
Herrn Professor Dr. med. P. KÖRTGE
für die Überlassung des Themas sowie
die Unterstützung zur Durchführung
der Arbeit zu danken.

Ebenso möchte ich
Herrn Dr. med. F. Praetorius für die
gegebenen Anregungen danken.

L E B E N S L A U F

Am 21. Nov. 1941 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. H. Leonhardt und seiner Ehefrau Ilse geb. Harder in Reinbek bei Hamburg geboren.

Nach Besuch der Volksschule sowie des Gymnasiums in Hamburg-Bergedorf schloß ich 1961 mit dem Abitur die Schulzeit ab.

Anschließend wurde ich für eineinhalb Jahre zum Grundwehrdienst bei der Bundeswehr eingezogen.

Vom Wintersemester 1962 an begann ich das Studium der Medizin, das ich im Wintersemester 1968 an der Freien Universität Berlin mit dem Staatsexamen beendete.

Zur Zeit bin ich Medizinalassistent an der Medizinischen Klinik im Klinikum Steglitz bei Herrn Professor Dr. med. Frhr. v. Kreß.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33